FI000113860B

(12) **PATENTTIJULKAISU**
PATENTSKRIFT

(10) **FI 113860 B**

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats **30.06.2004**

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

C07C 279/22

(21) Patenttihakemus - Patentansökning **935617**

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag **14.12.1993**

(24) Alkupäivä - Löpdag **14.12.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig **17.06.1994**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

16.12.1992 DE 4242554 P

SUOMI – FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(73) Haltija - Innehavare

1 •Hoechst Aktiengesellschaft, 65926 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Lang,Hans-Jochen, Rüdesheimer Strasse 7, 65719 Hofheim/Taunus, SAKSA, (DE)
2 •Englert,Heinrich, Stormstrasse 13, 65719 Hofheim/Taunus, SAKSA, (DE)
3 •Weichert,Andreas, Rauenthaler Weg 11, 60529 Frankfurt/Main, SAKSA, (DE)
4 •Kleeman,Heinz-Werner, An der hohlen Eiche 3, 61350 Bad Homburg, SAKSA, (DE)
5 •Scholz,Wolfgang, Unterortstrasse 30, 65760 Eschborn, SAKSA, (DE)
6 •Albus,Udo, Am Römerkastell 9, 61197 Florstadt, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

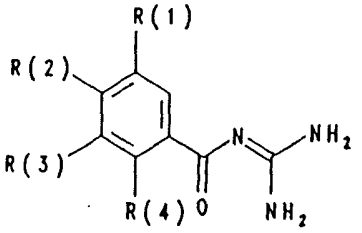
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 3,5-substituoitujen aminobentsoyyliguanidiinien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 3,5-substituerade aminobensoylguanidiner

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP 416499 A, US 3780027 A,
Chemical Abstracts, rekisterinumero 3106-88-5, Chemical Abstracts, vol. 81 (1974), 147547q

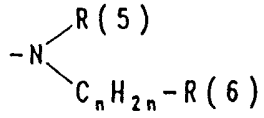
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää guanidiinien valmistamiseksi, joilla on kaava (I)



(I)

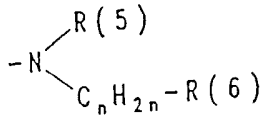
jossa yksi substituenteista R(1), R(2), R(3) ja R(4) on aminoryhmä



jossa R(5) ja R(6) voivat olla mm. H tai alkyyli tai muodostavat yhdessä N-atomin kanssa 5 - 7-jäsenisen renkaan, ja muut substituenteista R(1), R(2), R(3) tai R(4) ovat H, Hal, CN, CF_3, NO_3, CF_3-O-, C_mF_{2m+1}-CH_2-O- tai R(11)-C_qH_{2q}-X_p-, X = O tai NR-(12), R(11) = H, (syklo)alkyyli, fenyyli, kuten patenttivaatimuksissa on tarkemmin määritelty, jolloin R(1) ja R(2) eivät ole

samanaikaisesti vetyjä. Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on hyviä rytmihäiriönvastaisia ja sydäntä suojaavia ominaisuuksia, suojavaikutusta verettömyyden aiheuttamien vaurioiden syntymistä vastaan erilaisissa elimissä in vivo ja in vitro sekä mahahapon erityksen estämisen johdosta mahalaukkua suojaavaa vaikutusta. Lisäksi niille on ominaista solujen lisäkasvua estävä vaikutus.

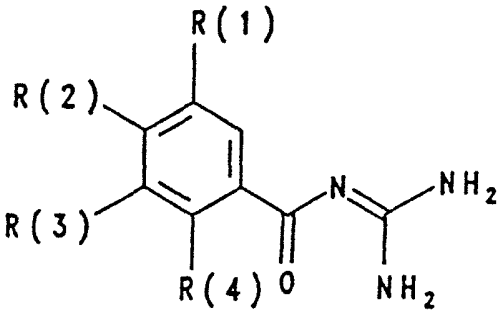
Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av guanidiner med formeln (I), vari någon av substituenterna R(1), R(2), R(3) och R(4) betecknar en aminogrupp,



vari R(5) och R(6) bl.a. kan vara H eller alkyl eller bildar tillsammans med N-atomen en 5 - 7:komponentig ring och återstoden av substituenterna R(1), R(2), R(3) eller R(4) är H, Hal, CN, CF_3, NO_3, CF_3-O-, C_mF_{2m+1}-CH_2-O- eller R(11)-C_qH_{2q}-X_p-, X = O eller NR(12), R(11) = H, (cyklo)alkyl, fenyl såsom närmare angivits i patentkraven, varvid R(1) och R(2) ej samtidigt kan vara väte. Föreningarna med formeln I har synnerligen goda antiarrytmiska och kardioprotektiva egenskaper och saknar icke önskvärda salidiuretiska egenskaper och dessutom uppvisar de skyddande egenskaper mot ischemiskt inducerade skador in vivo och in vitro i olika organ samt gastroprotektiva egenskaper till följd av hämning av magsyrasekretionen. Dessutom utmärks de av inhiberande inverkan på fortplantningen av celler.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 3,5-substituoitujen aminobentsoyyliguanidiinien valmistamiseksi

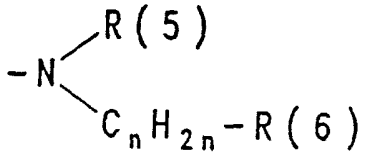
Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan I mukaisten, terapeuttisesti käyttökelpoisten 3,5-substituoitujen aminobentsoyyliguanidiinien valmistamiseksi,



(I)

jossa

yksi substituenteista R(1), R(2), R(3) tai R(4) on aminoryhmä, jonka kaava on



jossa

R(5) on vety tai C_{1-6}-alkyyli,

n on 0, 1, 2, 3 tai 4,

R(6) on H, C_{1-4}-alkyyli, jossa yksi CH_2-ryhmä voi olla korvattu yhdellä S-atomilla tai ryhmällä NR(7), jossa R(7) on vety, metyyli tai etyyli,

tai R(6) on C_{3-8}-sykloalkyyli tai fenyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu 1, 2 tai 3 substituentilla valittuna seuraavista: F, Cl, Br, metyyli, metoksi ja -NR(8)R(9), jossa R(8) ja R(9) ovat H, metyyli tai etyyli,

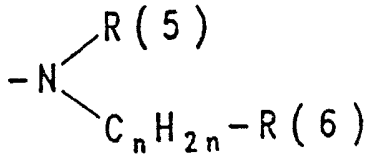
ja jossa R(5)ja R(6) voivat myös muodostaa typpiatomin kanssa 5-, 6- tai 7-jäsenisen renkaan, jossa 1 C-atomi voi olla korvattu happi- tai rikkiatomilla tai NR(10)-ryhmällä, jossa R(10) on H, C_{1-3}-alkyyli tai bentsyyli,

ja muut substituenteista R(1), R(2), R(3) ja R(4) ovat H, F, Cl, Br, I, CN, CF_3, NO_2, CF_3-O- tai C_mF_{2m+1}-CH_2-O-, jossa m on 1, 2 tai 3, R(11)-C_qH_{2q}-X_p-, jossa q on 0, 1, 2, 3 tai 4, p on 0 tai 1, X on happi tai NR(12), R(12) on H tai C_{1-3}-alkyyli, ja R(11) on vety, C_{1-6}-alkyyli, C_{3-8}-sykloalkyyli tai fenyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu 1, 2 tai 3 substituentilla valittuna seuraavista: F, Cl, CH_3, CH_3-O- ja NR(13)R(14), jossa R(13) ja R(14) on H, metyyli tai etyyli,

sillä ehdolla, että R(1) ja R(4) eivät samanaikaisesti ole vetyjä.

Kun R(5)ja R(6) muodostavat typpiatomin kanssa sellaisen 5-, 6- tai 7-jäsenisen renkaan, jossa 1 C-atomi on korvattu happi- tai rikkiatomilla tai NR(10)-ryhmällä, kyseessä on morfolino-, tiomorfolino- tai piperatsinotyyppinen rengas.

Edullisia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa yksi substituenteista R(1), R(2), R(3), tai R(4) on aminoryhmä, jonka kaava on



jossa

R(5) on vety tai C_{1-4}-alkyyli,

n = 0, 1 tai 2 ja

R(6) on H, C_{1-4}-alkyyli, jossa yksi CH_2-ryhmä voi olla korvattu yhdellä S-atomilla tai ryhmällä NR(7), jossa R(7) on vety, metyyli tai etyyli,

tai R(6) on C_{3-6}-sykloalkyyli tai fenyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu 1, 2 tai 3 substituentilla valittuna seuraavista: F, Cl, Br, metyyli, metoksi, -NR(8)R(9), jotka R(8) ja R(9) ovat H, metyyli tai etyyli, ja jossa R(5)ja R(6) voivat myös muodostaa typpiatomin kanssa 5-, 6- tai 7-jäsenisen renkaan,

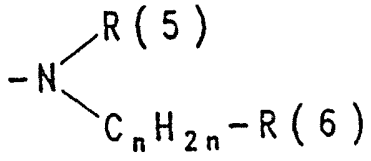
ja muut substituenteista R(1), R(2), R(3), R(4) ovat: H, F, Cl, Br, I, CF_3, NO_2, $C_mF_{2m+1}-CH_2-O-$, jossa m on 1, 2 tai 3, $R(11)-C_qH_{2q}-X_p-$, jossa q on 0, 1 tai 2, p on 0 tai 1, X on happi,

R(11) on vety C_{1-6}-alkyyli, C_{5-6}-sykloalkyyli tai fenyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu 1 tai 2 substituentilla valittuna seuraavista: F, Cl, CH_3 ja CH_3-O-,

edellyttäen, että R(1) ja R(4) eivät samanaikaisesti ole vetyjä.

Erityisen edullisia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa

R(4) on vety, yksi substituenteista R(1), R(2) tai R(3) on aminoryhmä, jonka kaava on



jossa

R(5) on vety tai C_{1-4}-alkyyli,

n = 0, 1 tai 2, ja

R(6) on H, C_{1-4}-alkyyli, C_{5-6}-sykloalkyyli tai fenyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu 1 tai 2 substituentilla valittuna seuraavista: F, Cl ja metyyli,

ja muut substituenteista R(1), R(2), R(3) ovat:

vety, F, Cl, CF_3, $R(11)-C_qH_{2q}-X_p-$, jossa q on 0 - 2, p on 0 tai 1, X on happi, R(11) on vety C_{1-4}-alkyyli, C_{5-6}-sykloalkyyli tai fenyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu 1 tai 2 substituentilla valittuna seuraavista: F, Cl, metyyli ja CH_3-O-,

edellyttäne, että R(1) ja R(4) eivät samanaikaisesti ole vetyjä.

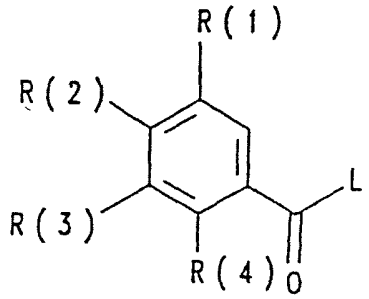
Aivan erityisen edullisia ovat yhdisteet 2-amino-3,5-diklooribentsoyyliguanidiini-hydrokloridi, 5-trifluorimetyyli-3-N,N-dimetyyliaminobentsoyyliguanidiini-hydroklo-

ridi, 4-amino-3,5-dibromibentsoyyliguanidiini-hydrokloridi ja niiden farmakologisesti hyväksyttävät suolat.

Kun yksi substituenteista R(1) - R(4) sisältää asymmetriakeskuksen, niin sekä S- että R-konfiguraation omaavat yhdisteet kuuluvat keksinnön suojapiiriin. Yhdisteet voivat olla optisina isomeereina, diastereomeereina, rasemaatteina tai näiden seoksina.

Esitetyt alkyyliryhmät voivat olla sekä suoraketjuisia että haarautuneita.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi on tunnusomaista, että yhdiste, jonka kaava on



(II)

jossa R(1) - R(4) merkitsevät samaa kuin edellä ja L on helposti nukleofiilisesti korvattavissa oleva poistuva ryhmä, kuten metoksi, fenoksi, fenyylitio, metyylitio, 2-pyridyylitio, imidatsolyyli, -OCOO-etyyli, $-OSO_2$-tolyyli, -O-C(=N-sykloheksyyli)-(NH-sykloheksyyli) tai $-O-C^+[N(CH_3)_2]$, saatetaan reagoimaan guanidiinin kanssa.

Kaavan II mukaisia aktivoituja happojohdannaisia, joissa L on alkoksi-, edullisesti metoksiryhmä, fenoksiryhmä, fenyylitio-, metyylitio-, 2-pyridyylitioryhmä, typpiheterosykli, edullisesti 1-imidatsolyyli, saadaan edullisesti sinänsä tunnetulla tavalla perusyhdisteinä olevista karboksyylihappoklorideista (kaava II, jossa L = Cl), joita puolestaan voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla perusyhdisteinä olevista karboksyylihapoista (kaava II, jossa L = OH) esimerkiksi tionyylikloridin avulla.

Kaavan II mukaisten karboksyylihappokloridien (L = Cl) lisäksi voidaan perusyhdisteinä olevista bentsoehappo-

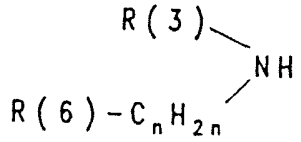
johdannaisista (kaava II, L = OH) sinänsä tunnetulla tavalla valmistaa suoraan myös muita kaavan II mukaisia aktivoituja happojohdannaisia, kuten esimerkiksi kaavan II mukaisia metyyliestereitä, joissa L = OCH_3, käsittelemällä HCl-kaasulla metanolissa, kaavan II mukaisia imidatsolideja käsittelemällä karbonyylidi-imidatsolilla (L = 1-imidatsolyyli, Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351 - 367 (1962)), kaavan II mukaisia seka-anhydridejä käsittelemällä Cl-$COOC_2H_5$:llä tai tosyylikloridilla trietyyliamiinin läsnäollessa inertissä liuottimessa, sekä myös aktivoida bentsoehapot disykloheksyylikarbodi-imidillä (DCC) tai O-[(syaani(etoksikarbonyyli)metyleeni)amino]-1,1,3,3-tetrametyyliuroniumtetrafluoriboraatilla ("TOTU") (Proceedings of the 21. European Peptide Symposium, Peptides 1990, toimittajat E. Giralt ja D. Andreu, Escom, Leiden, 1991). Joukko sopivia menetelmiä kaavan II mukaisten aktivoitujen karboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi on lähdekirjallisuuksineen esitetty teoksessa: J. March, Advanced Organic Chemistry, 3. painos (John Wiley & Sons, 1985), s. 350.

Kaavan I mukaisen aktivoidun karboksyylihappojohdannaisen reaktio guanidiinin kanssa suoritetaan sinänsä tunnetulla tavalla proottisessa tai aproottisessa poolisessa mutta inertissä orgaanisessa liuottimessa. Bentsoehappometyyliesterin (II, L = OMe) reaktiossa guanidiinin kanssa reaktio suoritetaan sopivasti metanolissa tai tetrahydrofuraanissa 20 °C:n ja liuottimen kiehumispisteen välisessä lämpötilassa. Useimmissa kaavan II mukaisten yhdisteiden reaktioissa suolavapaan guanidiinin kanssa reaktio suoritettiin edullisesti aproottisessa inertissä liuottimessa kuten tetrahydrofuraanissa, dimetoksietaanissa, dioksaanissa. Myös vettä voidaan kuitenkin emäksen kuten NaOH:n kanssa käyttää liuottimena yhdisteiden II ja III välisessä reaktiossa.

Kun L = Cl, reaktiossa käytetään edullisesti mukana happoa sitovaa ainetta, esim. ylimääräisen guanidiinin muodossa, halogeenivetyhapon sitomiseksi.

Osa kaavan II mukaisista perusyhdisteinä olevista bentsoehappojohdannaisista on tunnettuja ja kirjallisuudessa kuvattuja. Tuntemattomat kaavan II mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa kirjallisuudesta tunnetuin menetelmin.

Kaavan II mukaisia karboksyylihappoja tai niiden estereitä (esim. L = -OH tai -O-metyyli), joissa R(2) merkitsee halogeenia tai R(3) merkitsee nitroa, voidaan käyttää monipuolisina lähtöaineina muiden kaava II mukaisten karboksyylihappojen valmistuksessa, jolloin R(2)-asemassa oleva halogeeni sangen mukavasti sinänsä tunnetulla tavalla voidaan vaihtaa useiden muiden nukleofiilisten reagenssien kanssa, kuten merkaptaanien R(10)-SH, fenolien R(10)-OH tai primaaristen tai sekundaaristen amiinien

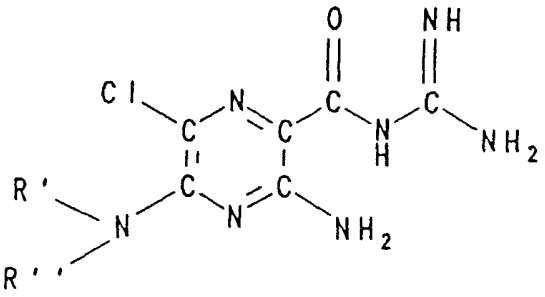


kanssa, ja muodostaa muita kaavan II mukaisia bentsoehappojohdannaisia, joissa L = -OH tai -O-metyyli, tai nitroryhmä voidaan pelkistyksen jälkeen NH_2-ryhmäksi monissa erilaisissa reaktioissa (alkylointi, asylointi, diatsotointi ja niiden jälkeen suoritetut Sandmeier-, Ullmann-, Meerwein-reaktiot ym.) muuttaa muiksi kaavan II mukaisiksi bentsoehappojohdannaisksi, joissa L = -OH tai -O-metyyli.

Kaavan I mukaiset bentsoyyliguanidiinit ovat yleensä heikkoja emäksiä, jotka voivat sitoa happoja muodostaen suoloja. Happoadditiosuoloina tulevat kysymykseen kaikki farmakologisesti hyväksyttävien happojen suolat, esimerkiksi halogenidit, varsinkin hydrokloridit, laktaatit, sulfaatit, sitraatit, tartraatit, asetaatit, fosfaatit, metyylisulfonaatit, p-tolueenisulfonaatit.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat substituoituja asyyliguanidiineja. Asyyliguanidiinien huomattavin esteriedustaja on pyratsiinijohdannainen amiloridi, jota voidaan käyttää lääkkeenä kaliumia säästävänä diureettina. Kirjallisuudessa on kuvattu lukuisia muita amiloridin tyyp-

pisiä yhdisteitä, kuten esimerkiksi dimetyyliamiloridi tai etyyli-isopropyyliamiloridi.



Amiloridi: R',R" = H

Dimetyyliamiloridi: R', R" = CH_3

Etyyli-isopropyyliamiloridi: R' = C_2H_5, R" = $CH(CH_3)_2$

Lisäksi tunnetaan tutkimuksia, jotka viittaavat amiloridin rytmihäiriönvastaisiin ominaisuuksiin (Circulation 79, 1 257 - 1 263 (1989)). Laaja-alaisempaan käyttöön rytmihäiriönvastaisena aineena se ei kuitenkaan sovellu, koska tämä vaikutus on vain heikosti havaittava ja esiintyy verenpainetta alentavan ja salureettisen vaikutuksen ohella, jotka sivuvaikutukset eivät ole toivottuja sydämen rytmihäiriöiden käsittelyssä.

Viitteitä amiloridin rytmihäiriönvastaisista ominaisuuksista saatiin myös eristetyillä eläinten sydämillä tehdyissä kokeissa (Eur. Heart J. 9 (suppl.1): 167 (1988) (book of abstracts). Siten esimerkiksi rotan sydämillä suoritetuissa kokeissa havaittiin, että keinotekoisesti aikaansaatu kammiovärinä voitiin täysin ehkäistä. Amiloridia vielä voimakkaammin tässä mallissa vaikutti edellä mainittu amiloridijohdannainen etyyli-isopropyyliamiloridi.

US-patenttijulkaisussa 5 091 394 on kuvattu bentsoyyliguanidiineja, joiden ryhmiä R(1) ja R(4) vastaavissa asemissa on vetyatomi.

Kirjallisuusviitteessä Kumamoto Pharm. Bull. [1966], s. 7 - 13 on esitetty lisää bentsoyyliguanidiineja.

US-patenttijulkaisussa 3 780 027 on patenttisuojaa haettu rakenteellisesti kaavan I mukaisia yhdisteitä muis-

tuttaville yhdisteille, jotka on johdettu kaupallisista (Schleifen)diureeteista, kuten bumetanidista. Tämän yhdisteen ilmoitetaan vastaavasti olevan vahvasti vaikuttava salidiureetti.

Siten oli yllättävää, että kaavan I mukaisilla yhdisteillä ei ole lainkaan ei-toivottuja ja haitallisia salidiureettisia ominaisuuksia, ja kuitenkin on erittäin hyviä rytmihäiriönvastaisia ominaisuuksia, jollaisia esimerkiksi esiintyy hapenpuuteilmiöissä. Johtuen farmakologisista ominaisuuksistaan sydäntä suojaavan komponentin omaavina rytmihäiriönvastaisina lääkeaineina keksinnön mukaiset yhdisteet sopivat erinomaisesti infarktin ennaltaehkäisyyn ja infarktin käsittelyyn sekä angina pectoris -taudin käsittelyyn, jolloin ne myös ennaltaehkäisevästi patofysiologisten tapahtumien syntyessä verettömyyden vaikutuksesta estävät tai vahvasti vähentävät vaurioiden syntymistä, varsinkin verettömyyden aiheuttamissa sydämen rytmihäiriöissä. Johtuen suojavaikutuksesta patologisissa hapenpuute- ja verettömyystilanteissa keksinnön mukaisia kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan niiden omaavan solujen Na^+/H^+-vaihtomekanismin estovaikutuksen johdosta käyttää lääkkeinä verettömyyden aiheuttamien kaikkien akuuttien tai kroonisten vaurioiden käsittelyyn tai näistä primaarisesti tai sekundaarisesti johtuvien sairauksien käsittelyyn. Tämä koskee niiden käyttöä lääkkeenä operatiivisissa suorituksissa, esim. elinten siirroissa, jolloin yhdisteitä voidaan käyttää sekä elinten suojana luovuttajassa ennen elimen ottamista ja sen aikana, otettujen elimien suojana esimerkiksi niiden käsittelyn ja säilytyksen aikana fysiologisissa haudenesteissä, sekä myös elimiä siirrettäessä vastanottajaorganismiin. Yhdisteet ovat myös arvokkaita, suojaavasti vaikuttavia lääkkeitä suoritettaessa angioplastisia leikkauksia esimerkiksi sydämessä tai myös perifeerisissä verisuonissa. Verettömyyden aiheuttamien vaurioiden syntymistä ehkäisevästä vaikutuksesta johtuen yhdisteitä voidaan käyttää myös lääkkeinä hermoston, varsinkin keskushermoston verettömyyden käsitte-

lyyn, jolloin ne sopivat esimerkiksi halvauskohtauksen tai aivopöhön käsittelyyn. Lisäksi keksinnön mukaiset yhdisteet (1) sopivat myös erilaisten shokin muotojen, kuten esimerkiksi allergisten, sydänperäisten, niukkaverisyydestä johtuvien ja bakteerien aiheuttamien shokkien käsittelyyn.

Lisäksi yhdisteille (I) on ominaista vahva estovaikutus solujen uudiskasvuun, esimerkiksi sidekudosta muodostavien solujen uudiskasvuun ja sileiden verisuonilihassolujen uudiskasvuun. Siten kaavan I mukaiset yhdisteet ovat arvokkaita lääkeaineita sellaisten sairauksien käsittelyssä, joissa solujen uudiskasvu on primaarinen tai sekundaarinen aiheuttaja, ja niitä voidaan siten käyttää valtimonkovetustaudin vastaisina aineina, sokeritaudin lisätautien, syöpäsairauksien, sidekudostumissairauksien kuten keuhkojen sidekudostumisen, maksan sidekudostumisen tai munuaisten sidekudostumisen, elinten hypertrofian ja elinten hyperplasian, varsinkin eturauhasen hyperplasian tai eturauhasen hypertrifian vastaisina aineina. Lisäksi kaavan I mukaisilla yhdisteillä on mahahapon erittymistä estävinä aineina mahalaukkua suojaavia ominaisuuksia.

Kaavan I mukaiset yhdisteet estävät solujen natrium-protoni-antiporteria (Na^+/H^+-exchanger), joka monissa sairauksissa (itsenäinen verenpainetauti, valtimonkovetustauti, sokeritauti jne.) on myös tällaisissa soluissa kohonnut ja helposti mitattavissa kuten esimerkiksi punasoluissa, verihiutaleissa ja valkosoluissa. Keksinnön mukaiset yhdisteet soveltuvat siten erinomaisiksi ja yksinkertaisiksi tieteellisiksi työkaluiksi esimerkiksi käytettäviksi diagnostisina aineina verenpainetaudin tiettyjen muotojen määrittämiseen ja tutkimiseen, mutta myös valtimonkovetustaudin, sokeritaudin, uudiskasvusairauksien ym. määrittämiseen ja tutkimiseen. Lisäksi kaavan I mukaiset yhdisteet sopivat ehkäisevään terapiaan kohonneen verenpaineen, esimerkiksi itsenäisen verenpainetaudin syntymisen estämiseen.

Kaavan I mukaista yhdistettä sisältäviä lääkkeitä voidaan antaa suun kautta, ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti, suonensisäisesti, peräsuolen kautta tai sisäänhengitettynä, jolloin edullinen lääkkeen antotapa on kulloinkin riippuvainen sairauden ilmenemismuodosta. Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan tällöin antaa lääkkeeksi sellaisenaan tai yhdessä galeenisten apuaineiden kanssa, ja ne sopivat sekä eläinten että ihmisten lääkintään.

Apuaineiden sopivuus haluttuun lääkekoostumukseen on alan asiantuntijalle selvää. Liuottimien, geelinmuodostajien, suppositoriperusmassojen, tabletointiapuaineiden ja muiden tehoaineen kantaja-aineiden ohella voidaan käyttää esimerkiksi antioksidantteja, dispergointiaineita, emulgointiaineita, vaahdonestoaineita, makua parantavia aineita, säilytysaineita, liuosvälittäjiä tai värejä.

Suun kautta otettavaan käyttömuotoon aktiiviset yhdisteet sekoitetaan sopivien lisäaineiden kuten kantaja-aineiden, stabilointiaineiden tai inerttien laimennusaineiden kanssa ja muodostetaan tavallisin menetelmin sopiviksi valmistemuodoiksi kuten tableteiksi, drageiksi, kapseleiksi, vesi-, alkoholi- tai öljysuspensioiksi tai vesi-, alkoholi- tai öljyliuoksiksi. Inertteinä kantaja-aineina voidaan käyttää esim. arabikumia. magnesiaa, magnesiumkarbonaattia, kaliumfosfaattia, maitosokeria, glukoosia tai tärkkelystä, varsinkin maissitärkkelystä. Tällöin valmistus voi tapahtua sekä kuivarakeistamalla että kostearakeistamalla. Öljymäisinä kantaja-aineina tai liuottimina tulevat kysymykseen kasvi- ja eläinöljyt, kuten auringonkukkaöljy tai kalaöljy.

Ihonalaiseen tai suonensisäiseen lääkeantoon aktiiviset aineet tai niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat - haluttaessa yhdessä tavallisesti käytettyjen liuosvälittäjien, emulgointiaineiden tai muiden apuaineiden kanssa - saatetaan liuoksen, suspension tai emulsion muotoon. Liuottimina tulevat kysymykseen esim. vesi, fysiologinen keittosuolaliuos tai alkoholit, esim. etanoli, propanoli, glyse-

roli, lisäksi myös sokeriliuokset kuten glukoosi- tai mannitoliliuokset tai myös erilaisten liuottimien seokset.

Farmaseuttisiksi valmisteiksi aerosolien ja suihkeiden muodossa sopivat esim. kaavan I mukaisen vaikuttavan aineen liuokset, suspensiot tai emulsiot farmaseuttisesti hyväksyttävässä liuottimessa, varsinkin etanolissa tai vedessä, tai tällaisten liuottimien seoksessa.

Lääkekoostumus voi tarpeen mukaan sisältää myös muita farmaseuttisia apuaineita kuten tensidejä, emulgointiaineita ja stabilointiaineita sekä ponnekaasua. Tällainen valmiste sisältää vaikuttavaa ainetta tavallisesti konsentraationa 0,1 - 10, varsinkin noin 0,3 - 3 paino-%.

Lääkkeeksi annettavan kaavan I mukaisen tehoaineen annos ja antotiheys riippuvat käytetyn yhdisteen vaikutustehosta ja vaikutuksen kestosta, lisäksi myös käsiteltävän sairauden lajista ja vakavuudesta sekä käsiteltävän nisäkkään sukupuolesta, iästä ja yksilöllisestä suhtautumisesta lääkkeeseen. Kaavan I mukaisen yhdisteen keskimääräinen päivittäinen annos noin 75 kg painavalle potilaalle kehon kg:aa kohti on vähintään 0,001 mg/kg, edullisesti 0,01 mg/kg ja korkeintaan 10 mg/kg, edullisesti 1 mg/kg. Akuuteissa sairastumistapauksissa jokseenkin välittömästi sydäninfarktin tapahduttua voivat myös vielä suuremmat ja ennen kaikkea useammin annetut annokset (esim. jopa 4 yksittäisannosta päivässä) olla tarpeen. Varsinkin suonensisäisessa lääkeannossa esimerkiksi teho-osastolla olevalle infarktipotilaalle voi olla välttämätöntä antaa lääkettä jopa 200 mg päivässä.

Kokeellinen osa

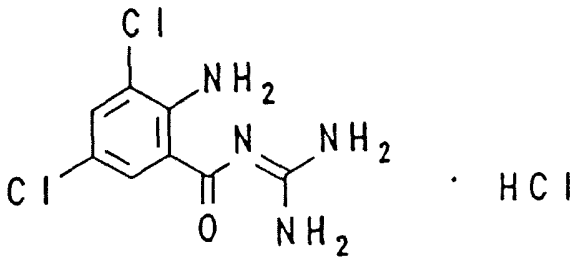
Yleinen ohje bentsoyyliguanidiinien (I) valmistamiseksi bentsoehapoista (II, L = OH)

Kaavan II mukaisen bentsoehappojohdannaisen (0,01 M) liuokseen tai suspensioon vedettömässä tetrahydrofuraanissa (THF) (60 ml) lisätään 1,78 g (0,011 M) karbonyylidi-imidatsolia. 2 tunnin sekoittamisen jälkeen huoneenlämpötilassa reaktioliuokseen lisätään 2,95 g (0,05 M)

guanidiinia. Yön yli sekoittamisen jälkeen THF tislataan pois alennetussa paineessa (Rotavapor), jäännökseen lisätään vettä, pH säädetään 2 N HCl-liuoksella arvoon 6 - 7 ja vastaava bentsoyyliguanidiini (kaava I) suodatetaan. Näin saatuja bentsoyyliguanidiineja voidaan käsittelemällä kloorivetyhapon vesi- tai metanoliliuoksella tai muilla farmakologisesti hyväksyttävillä hapoilla muuttaa vastaaviksi suoloiksi.

Esimerkki 1

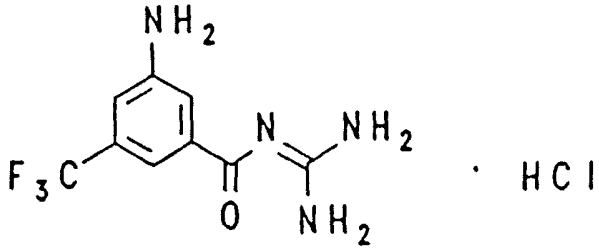
2-amino-3,5-diklooribentsoyyliguanidiini-hydrokloridi



Saadaan yleisellä menetelmällä 2-amino-3,5-diklooribentsoehaposta; väritön kiteinen aine, sp. 190 °C (hajoaa).

Esimerkki 2

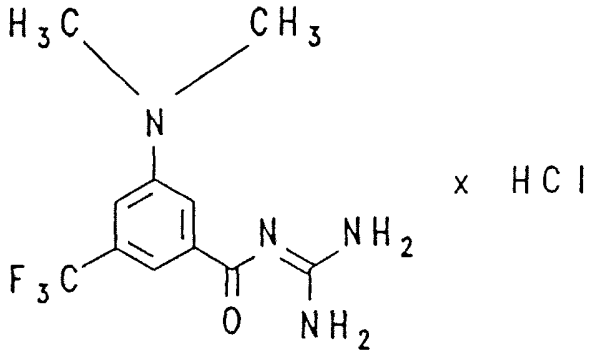
2-amino-5-trifluorimetyylibentsoyyliguanidiini-hydrokloridi



Saadaan yleisellä menetelmällä 3-amino-5-trifluorimetyylibentsoehaposta; väritön kiteinen aine, sp. 225 °C.

Esimerkki 3

5-trifluorimetyyli-3-N,N-dimetyyliaminobentsoyyli-guanidiini-hydrokloridi

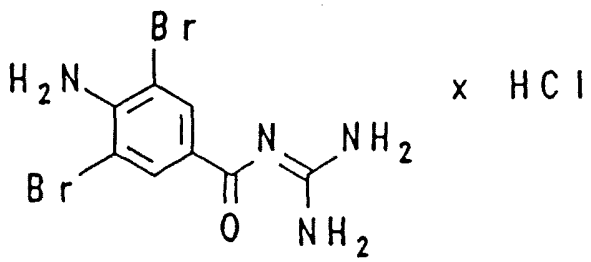


Saadaan yleisellä menetelmällä 5-trifluorimetyyli-3-N,N-dimetyyliaminobentsoehaposta: väritön kiteinen aine, sp. 277°C (hajoaa).

5-trifluorimetyyli-3-N,N-dimetyyliaminobentsoehappo (sp. 194 - 197 °C) valmistettiin saattamalla 3-amino-5-trifluorimetyylibentsoehappo reagoimaan 3-kertaisen ekvivalentti määrän kanssa metyylijodidia DMF:ssa hienoksijauhetun vedettömän kaliumkarbonaatin läsnä ollessa 60 °C:ssa useiden tuntien aikana ja hydrolysoimalla sitten saatu 5-trifluorimetyyli-3-N,N-dimetyyliaminobentsoehappometyylieesteri (sp. 55 - 60 °C) NaOH:n vesi-metanoliliuoksella ja tekemällä reaktioseos sitten happameksi 2 N kloorivetyhapolla pH-arvoon 1 - 2.

Esimerkki 4

4-amino-3,5-dibromibentsoyyliguanidiini-hydrokloridi



Saadaan yleisellä menetelmällä 4-amino-3,5-dibromibentsoehaposta. Kiteinen aine, sp. 266 - 269 °C.

Esimerkki 5

4-amino-3,5-dimetyylibentsoyyliguanidiini-dihydrokloridi

Saadaan yleisellä menetelmällä 4-amino-3,5-dimetyylibentsoehaposta. Kiteinen aine, sp. > 330 °C.

Esimerkki 6

3-bromi-5-metyylibentsoyyliguanidiini-hydrokloridi

Saadaan yleisellä menetelmällä 3-bromi-5-metyylibentsoehaposta. Kiteinen aine, sp. > 330 °C.

Esimerkki 7

3,5-dibromi-4-(1-butyyliamino)bentsoyyliguanidiini-dihydrokloridi

Saadaan yleisellä menetelmällä 3,5-dibromi-4-(1-butyyliamino)bentsoehaposta. Kiteinen aine, sp. 214 - 215 °C.

Esimerkki 8

3-amino-5-klooribentsoyyliguanidiini-dihydrokloridi

Saadaan yleisellä menetelmällä 3-amino-5-klooribentsoehaposta. Kiteinen aine, sp. 270 °C.

Esimerkki 9

3-N,N-dimetyyliamino-5-klooribentsoyyliguanidiini-dihydrokloridi

Saadaan yleisellä menetelmällä 3-N,N-dimetyyliamino-5-klooribentsoehaposta. Kiteinen aine; sp. 217 °C.

Esimerkki 10

3,5-dimetyyli-4-N,N-dimetyyliamino-5-klooribentsoyyliguanidiini-dihydrokloridi

Saadaan yleisellä menetelmällä 3,5-dimetyyli-4-N,N-dimetyyliamino-5-klooribentsoehaposta. Kiteinen aine; sp. 203 °C.

Esimerkki 11

2-amino-4,5-dimetoksibentsoyyliguanidiini-dihydrokloridi

Saadaan yleisellä menetelmällä 2-amino-4,5-dimetoksibentsoehaposta. Kiteinen aine; sp. 177 °C.

Esimerkki 12

2-amino-4,5-dibromibentsoyyliguanidiini-dihydrokloridi

Saadaan yleisellä menetelmällä 2-amino-4,5-dibromibentsoehaposta. Kiteinen aine; sp. > 310 °C.

Esimerkki 13

5-kloori-3-(4-klooribentsyyliamino)bentsoyyliguanidiini-dihydrokloridi

Saadaan yleisellä menetelmällä 5-kloori-3-(4-klooribentsyyliamino)bentsoehaposta. Kiteinen aine, sp. 168 °C.

Esimerkki 14

4-amino-3-kloori-5-metyylibentsoyyliguanidiini-dihydrokloridi

Saadaan yleisellä menetelmällä 4-amino-3-kloori-5-metyylibentsoehaposta. Kiteinen aine, sp. 232 - 234 °C.

Esimerkki 15

4-amino-3,5-diklooribentsoyyliguanidiini-dihydrokloridi

Saadaan yleisellä menetelmällä 4-amino-3,5-diklooribentsoehaposta. Kiteinen aine, sp. 273 °C.

Esimerkki 16

4-amino-3,5-diklooribentsoyyliguanidiini-dihydrokloridi

Saadaan yleisellä menetelmällä 4-amino-3,5-diklooribentsoehaposta. Kiteinen aine, sp. 273 °C.

Esimerkki 17

3-kloori-5-etyyliaminobentsoyyliguanidiini-dihydrokloridi

Saadaan yleisellä menetelmällä 3-kloori-5-etyyliaminobentsoehaposta. Kiteinen aine, sp. 235 °C.

Esimerkki 18

5-kloori-2-dimetyyliaminobentsoyyliguanidiini-hydrokloridi

Saadaan yleisellä menetelmällä 5-kloori-2-dimetyyliaminobentsoehaposta. Kiteinen aine, sp. 135 °C.

Esimerkki 19

3-bromi-4-metyyli-5-dimetyyliaminobentsoyyliguanidiini-hydrokloridi

Saadaan yleisellä menetelmällä 3-bromi-4-metyyli-5-dimetyyliaminobentsoehaposta. Kiteinen aine, sp. 185 °C.

Esimerkki 20

3-metyyliamino-5-trifluorimetyylibenstoyyliguanidiini-dihydrokloridi

Saadaan yleisellä menetelmällä 3-metyyliamino-5-trifluorimetyylibentsoehaposta. Kiteinen aine, sp. 163 °C.

Esimerkki 21

3-kloori-5-metyyli-4-dimetyyliaminobentsoyyliguanidiini-dihydrokloridi

Saadaan yleisellä menetelmällä 3-kloori-5-metyyli-4-dimetyyliaminobentsoehaposta. Kiteinen aine, sp. 171 °C.

Esimerkki 22

3,5-dikloori-4-dimetyyliaminobentsoyyliguanidiini-hydrokloridi

Saadaan yleisellä menetelmällä 3,5-dikloori-4-dimetyyliaminobentsoehaposta. Kiteinen aine, sp. 183 °C.

Esimerkki 23

2-amino-3-metyylibentsoyyliguanidiini-hydrokloridi

Saadaan yleisellä menetelmällä 2-amino-3-metyylibentsoehaposta. Kiteinen aine, sp. > 270 °C.

Esimerkki 24

3-kloori-4-metoksi-5-dimetyyliaminobentsoyyliguanidiini-dihydrokloridi

Saadaan yleisellä menetelmällä 3-kloori-4-metoksi-5-dimetyyliaminobentsoehaposta. Kiteinen aine, sp. 148 °C.

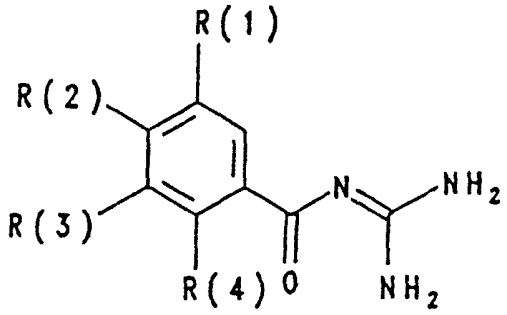
Esimerkki 25

3,5-dibromi-4-(4-fluoribentsyyliamino)bentsoyyliguanidiini-hydrokloridi

Saadaan yleisellä menetelmällä 3,5-dibromi-4-(4-fluoribentsyyliamino)bentsoehaposta. Kiteinen aine, sp. 206 °C.

Patenttivaatimukset

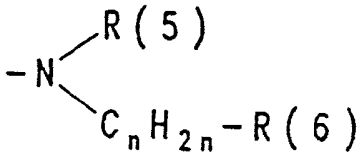
1. Menetelmä kaavan I mukaisten, terapeuttisesti käyttökelpoisten 3,5-substituoitujen aminobentsoyyliguanidiinien valmistamiseksi,



(I)

jossa

yksi substituenteista R(1), R(2), R(3) tai R(4) on aminoryhmä, jonka kaava on



jossa

R(5) on vety tai C_{1-6}-alkyyli,

n on 0, 1, 2, 3 tai 4,

R(6) on H, C_{1-4}-alkyyli, jossa yksi CH_2-ryhmä voi olla korvattu yhdellä S-atomilla tai ryhmällä NR(7), jossa R(7) on vety, metyyli tai etyyli,

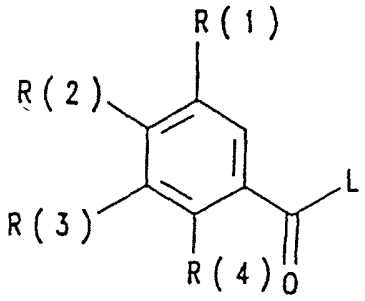
tai R(6) on C_{3-8}-sykloalkyyli tai fenyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu 1, 2 tai 3 substituentilla valittuna seuraavista: F, Cl, Br, metyyli, metoksi ja -NR(8)R(9), jossa R(8) ja R(9) ovat H, metyyli tai etyyli,

ja jossa R(5)ja R(6) voivat myös muodostaa typpiatomin kanssa 5-, 6- tai 7-jäsenisen renkaan, jossa 1 C-atomi voi olla korvattu happi- tai rikkiatomilla tai NR(10)-ryhmällä, jossa R(10) on H, C_{1-3}-alkyyli tai bentsyyli,

ja muut substituenteista R(1), R(2), R(3) ja R(4) ovat H, F, Cl, Br, I, CN, CF_3, NO_2, CF_3-O- tai C_mF_{2m+1}-CH_2-O-,

jossa m on 1, 2 tai 3, R(11)-C_qH_{2q}-X_p-, jossa q on 0, 1, 2, 3 tai 4, p on 0 tai 1, X on happi tai NR(12), R(12) on H tai C_{1-3}-alkyyli, ja R(11) on vety, C_{1-6}-alkyyli, C_{3-8}-syklo-alkyyli tai fenyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu 1, 2 tai 3 substituentilla valittuna seuraavista: F, Cl, CH_3, CH_3-O- ja NR(13)R(14), jossa R(13) ja R(14) on H, metyyli tai etyyli,

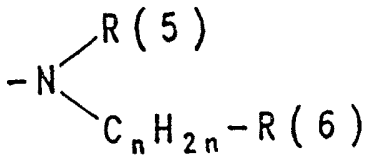
sillä ehdolla, että R(1) ja R(4) eivät samanaikaisesti ole vetyjä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jonka kaava on



(II)

jossa R(1) - R(4) merkitsevät samaa kuin edellä ja L on helposti nukleofiilisesti korvattavissa oleva poistuva ryhmä, kuten metoksi, fenoksi, fenyylitio, metyylitio, 2-pyridyylitio, imidatsolyyli, -OCOO-etyyli, -OSO_2-tolyyli, -O-C(=N-sykloheksyyli)-(NH-sykloheksyyli) tai -O-$C^+[N(CH_3)_2]$, saatetaan reagoimaan guanidiinin kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yksi substituenteista R(1), R(2), R(3) tai R(4) on aminoryhmä, jonka kaava on



jossa

R(5) on vety tai C_{1-4}-alkyyli,

n = 0, 1 tai 2 ja

R(6) on H, C_{1-4}-alkyyli, jossa yksi CH_2-ryhmä voi olla korvattu yhdellä S-atomilla tai ryhmällä NR(7), jossa R(7) on vety, metyyli tai etyyli,

tai R(6) on C_{3-6}-sykloalkyyli tai fenyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu 1, 2 tai 3 substituentilla valittuna seuraavista: F, Cl, Br, metyyli, metoksi, -NR(8)R(9), jossa R(8) ja R(9) ovat H, metyyli tai etyyli,

ja jossa R(5)ja R(6) voivat myös muodostaa typpiatomin kanssa 5-, 6- tai 7-jäsenisen renkaan,

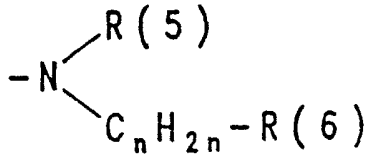
ja muut substituenteista R(1), R(2), R(3), R(4) ovat: vety, F, Cl, Br, I, CF_3, NO_2, $C_mF_{2m+1}-CH_2-O-$, jossa m on 1, 2 tai 3, R(11)-C_qH_{2q}-X_p-, jossa q on 0, 1 tai 2, p on 0 tai 1, X on happi,

R(11) on vety, C_{1-6}-alkyyli, C_{5-6}-sykloalkyyli tai fenyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu 1 tai 2 substituentilla valittuna seuraavista: F, Cl, CH_3 ja CH_3-O-,

edellyttäen, että R(1) ja R(4) eivät samanaikaisesti ole vetyjä.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että

R(4) on vety, yksi substituenteista R(1), R(2) tai R(3) on aminoryhmä, jonka kaava on



jossa

R(5) on vety tai C_{1-4}-alkyyli,

n = 0, 1 tai 2 ja

R(6) on H, C_{1-4}-alkyyli, C_{5-6}-sykloalkyyli tai fenyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla valittuna seuraavista: F, Cl ja metyyli,

ja muut substituenteista R(1), R(2), R(3) ovat:

vety, F, Cl, CF_3, R(11)-C_qH_{2q}-X_p-,

jossa q on 0 - 2, p on 0 tai 1, X on happi, R(11) on vety C_{1-4}-alkyyli, C_{5-6}-sykloalkyyli tai fenyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu 1 tai 2 substituentilla valittuna seuraavista: F, Cl, metyyli ja CH_3-O-,

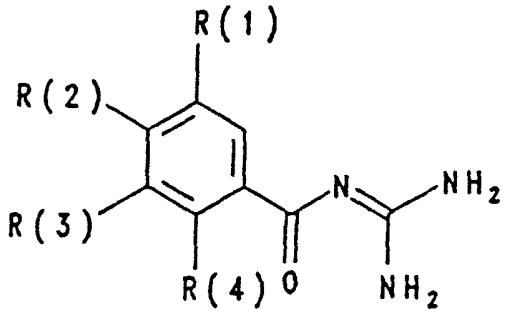
edellyttäen, että R(1) ja R(4) eivät samanaikaisesti ole vetyjä.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan jokin seuraavista yhdisteistä:

2-amino-3,5-diklooribentsoyyliguanidiini-hydrokloridi, 5-trifluorimetyyli-3-N,N-dimetyyliaminobentsoyyliguanidiini-hydrokloridi, 4-amino-3,5-dibromibentsoyyliguanidiini-hydrokloridi.

Patentkrav

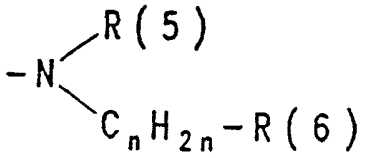
1.Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 3,5-substituerade aminobensoylguanidiner med formeln I,



(I)

där

en av substituenter R(1), R(2), R(3) eller R(4) är en aminogrupp med formeln



där

R(5) är väte eller C_{1-6}-alkyl,

n är 0, 1, 2, 3 eller 4,

R(6) är H, C_{1-4}-alkyl, där en CH_2-grupp kan vara ersatt med en S-atom eller med en grupp NR(7), där R(7) är väte, metyl eller etyl,

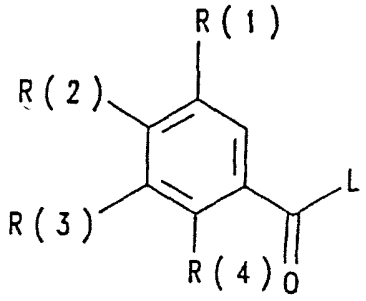
eller R(6) är C_{3-8}-cykloalkyl eller fenyl, som är osubstituerad eller substituerad med 1, 2 eller 3 substituenter valda bland följande: F, Cl, Br, metyl, metoxi och -NR(8)R(9), där R(8) och R(9) är H, metyl eller etyl,

och där R(5) och R(6) med kväveatomen kan även bilda en 5-, 6- eller 7-ledad ring, där en C-atom kan vara ersatt med en syre- eller svavelatom eller med en NR(10)-grupp, där R(10) är H, C_{1-3}-alkyl eller bensyl,

och de andra substituenterna R(1), R(2), R(3) och R(4) är H, F, Cl, Br, I, CN, CF_3, NO_2, CF_3-O- eller C_mF_{2m+1}-

CH_2-O-, där m är 1, 2 eller 3, R(11)-C_qH_{2q}-X_p-, där q är 0, 1, 2, 3 eller 4, p är 0 eller 1, X är syre eller NR(12), R(12) är H eller C_{1-3}-alkyl, och R(11) är väte, C_{1-6}-alkyl, C_{3-8}-cykloalkyl eller fenyl, som är osubstituerad eller substituerad med 1, 2 eller 3 substituenter valda bland följande: F, Cl, CH_3, CH_3-O- och NR(13)R(14), där R(13) och R(14) är H, metyl eller etyl,

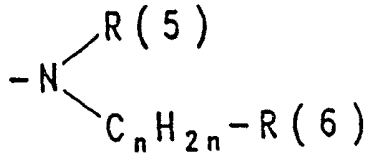
förutsatt, att R(1) och R(4) ej samtidigt är väteatomer, k ä n n e t e c k n a t av, att en förening, som har formeln



(II)

där R(1) - R(4) betecknar samma som ovan och L är en lätt nukleofiliskt ersättningsbar grupp, såsom metoxi, fenoxi, fenyltio, metyltio, 2-pyridyltio, imidazolyl, -OCOO-etyl, -OSO_2-tolyl, -O-C(=N-cyklohexyl)-(NH-cyklohexyl) eller O-$C^+[N(CH_3)_2]$, bringas att reagera med guanidin.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av, att en av substituenterna R(1), R(2), R(3) eller R(4) är en aminogrupp med formeln



R(5) är väte eller C_{1-6}-alkyl,

n är 0, 1 eller 2, och

R(6) är H, C_{1-4}-alkyl, där en CH_2-grupp kan vara ersatt med en S-atom eller med en grupp NR(7), där R(7) är väte, metyl eller etyl,

eller R(6) är C_{3-8}-cykloalkyl eller fenyl, som är osubstituerad eller substituerad med 1, 2 eller 3 substituenter valda bland följande: F, Cl, Br, metyl, metoxi och -NR(8)R(9), där R(8) och R(9) är H, metyl eller etyl,

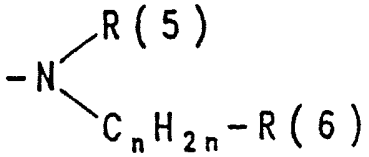
och där R(5) och R(6) med kväveatomen kan även bilda en 5-, 6- eller 7-ledad ring,

och de andra substituenterna R(1), R(2), R(3) och R(4) är: väte, F, Cl, Br, I, CF_3; NO_2, $C_mF_{2m+1}-CH_2-O-$, där m är 1, 2 eller 3, $R(11)-C_qH_{2q}-X_p-$, där q är 0, 1 eller 2, p är 0 eller 1, X är syre,

R(11) är väte, C_{1-6}-alkyl, C_{5-6}-cykloalkyl eller fenyl, som är osubstituerad eller substituerad med 1 eller 2 substituenter valda bland följande: F, Cl, CH_3 och CH_3-O-, förutsatt, att R(1) och R(4) ej samtidigt är väteatomer.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av, att

R(4) är väte, en av substituenter R(1), R(2) eller R(3) betecknar en aminogrupp med formeln



R(5) är väte eller C_{1-4}-alkyl,

n = 0, 1 eller 2, och

R(6) är H, C_{1-4}-alkyl, C_{5-6}-cykloalkyl eller fenyl, som är osubstituerad eller substituerad med en eller två substituenter valda bland följande: F, Cl och metyl,

och de andra substituenterna R(1), R(2) och R(3) är:

väte, F, Cl, CF_3, $R(11)-C_qH_{2q}-X_p-$,

där q är 0 - 2, p är 0 eller 1, X är syre, R(11) är väte, C_{1-4}-alkyl, C_{5-6}-cykloalkyl eller fenyl, som är osubstituerad eller substituerad med 1 eller 2 substituenter valda bland följande: F, Cl, metyl och CH_3-O-, förutsatt, att R(1) och R(4) ej samtidigt är väteatomer.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av, att man framställer en av följande föreningar:

2-amino-3,5-diklorbensoylguanidin-hydroklorid, 5-trifluormetyl-3-N,N-dimetylaminobensoylguanidin-hydroklorid, 4-amino-3,5-dibrombensoylguanidin-hydroklorid.